

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

IPER
1

PCT

An:

OTTEN, Hajo
WITTE, WELLER & PARTNER
Postfach 105462
70047 Stuttgart
ALLEMAGNE

WITTE, WELLER & PARTNER

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS

PCT Rec'd 19 FEB 2002

21. Aug. 2001

(Regel 71.1 PCT)

Frist:

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

20.08.2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
5402P176WO HO/wi

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP00/07768

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
10/08/2000

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
18/08/1999

Anmelder

EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN ... et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.


4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde

 Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Hingel, W

Tel. +49 89 2399-8717



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN

PCT



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 5402P176WO HO/wi	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/07768	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10/08/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 18/08/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/41		
Anmelder EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN ... et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
- Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
- I ☒ Grundlage des Berichts
 - II ☐ Priorität
 - III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
 - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
 - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 13/03/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 20.08.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Herrmann, K Tel. Nr. +49 89 2399 2670 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-30 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-32 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/3-3/3 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/07768

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 13, 19, 20, 24, 32 und teilweise Ansprüche 1-12, 14-18, 21-23 und 25-31.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 11 in bezug auf gewerbliche Anwendbarkeit beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
 - ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
 - ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
 - ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 13, 19, 20, 24, 32 und teilweise Ansprüche 1-12, 14-18, 21-23 und 25-31 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
 - ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-12, 14-18, 21-23, 25-31
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-12, 14-18, 21-23, 25-31
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-10, 12, 14-18, 21-23, 25-31
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

Dokumente

Für diesen internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (IPER) werden die Dokumente des internationalen Recherchenbericht (ISR) vom 22.12.00 in der dort angegebenen Reihenfolge mit **D1-D4** abgekürzt. Der ISR ist von dieser Behörde erstellt worden.

Zu PUNKT III (Keine Erstellung eines Gutachtens)

- 1 Für den Gegenstand von Ansprüchen 13, 19, 20, 24 und 32 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt. Besagte Ansprüche verstoßen klar gegen die Erfordernisse von Art. 6 PCT. In den Ansprüchen sind die wesentlichen technischen Merkmale, die zur Angabe der Erfindung notwendig sind, nicht deutlich aufgeführt (cf. PCT-Richtlinien III-4.4).

Anspruch 13 (Helfer-Konstrukt): Es werden keine der zu komplementierenden Sequenzen angegeben.

Anspruch 19, 20 und folglich Anspruch 24: Es werden keine Sequenzabschnitte, die zu verstärken sind, angegeben.

Anspruch 32: Die fehlende Genfunktionen (soll zu einem nicht-infektiösen Virus führen) werden in keiner Weise definiert ("bestimmte Genfunktion").

Daher konnte für den Gegenstand besagter Ansprüche keine sinnvolle Recherche durchgeführt werden. Für den im Recherchenbericht nicht erfaßten Gegenstand wurde folglich keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt (Regel 66.1(e) PCT).

- 2 Die IPEA teilt die Auffassung der Recherchenbehörde. Der unabhängige Anspruch 1 umfasst alle Virusgenome vom Coxsackievirus der Gruppe B (CVB), welche nicht-infektiös sind. Jedoch ist nur eine begrenzte Anzahl solcher nicht-infektiösen Viren vollständig offenbart (Art. 5 PCT) und durch die Beschreibung gestützt (Art. 6 PCT). Um einen nicht-infektiösen Coxsackievirus der Gruppe B zu erhalten ist es nach vorliegender Anmeldung nötig, daß die Kapsidgene VP1-VP4 (Anspruch 4) und das Gen für Protease 2A (Anspruch 5) fehlen (siehe S. 21, Z. 25-26 der Beschreibung und Fig. 4). Daher ist eine sinnvolle Recherche und

Prüfung für den gesamten, beanspruchten Schutzzumfang nicht möglich. Folglich wurde die Prüfung unter der Annahme durchgeführt, daß der unabhängige Anspruch 1 die technischen Merkmale des Anspruchs 4 (VP1-VP4) und teilweise des Anspruchs 5 (Protease 2A) enthält (cf. Art. 17(2)(a)(ii) PCT).

- 3 Anspruch 1 bezieht sich auf ein rekombinantes RNA-Molekül mit bestimmten Eigenschaften, das "in einer Zielzelle zumindest teilweise translatierbar" ist. Vollständig offenbart (Art. 5 PCT) und durch die Beschreibung gestützt (Art. 6 PCT) sind jedoch nur RNA-Moleküle, die zumindest die Bereiche 3B und 3D bzw. 3CD (siehe S. 22, Z. 9-12 der Beschreibung) aufweisen. Wegen besagtem Ausdruck ("...zumindest teilweise..." ist Anspruch 1 unter Art. 5 und 6 PCT nicht zulässig.
- 4 Der Anspruch 11 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter Regel 67.1(iv) PCT fällt (therapeutische oder diagnostische Verfahren am menschlichen oder tierischen Körper (*in vivo*)). Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Art. 34(4)(a)(i) PCT).

Für die Beurteilung der Frage, ob der Gegenstand des vorliegenden Anspruchs 11 gewerblich anwendbar ist, gibt es unter den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Die internationale vorläufige Prüfung wurde folglich auf den Gegenstand von Ansprüchen 1-12, 14-18, 21-23, 25-31 (alle teilweise) beschränkt.

Zu PUNKT V (Neuheit, erfinderische Tätigkeit, gewerbl. Anwendbarkeit)

1 Neuheit und erfinderische Tätigkeit (Art. 33(2) und (3) PCT)

1.1 Der Gegenstand der Ansprüche 1-12, 14-18, 21-23 und 25-31 erfüllt die Anforderungen von Art. 33(2) und 33(3) PCT.

1.2 In keinem der im Recherchenreport zitierten Dokumente wird ein RNA-Molekül beschrieben oder nahegelegt, das ein nicht-infektiöses Virusgenom vom Coxsackievirus der Gruppe B und zumindest ein Fremdgen aufweist wobei bei dem Virusgenom die Sequenzen der Kapsidproteine VP1-VP4 und der Protease 2A ausgetauscht bzw. so verändert sind, daß für die Zielzelle keine Zytotoxizität besteht.

1.2.1 **D1** (Kramer, B et al.) offenbart rekombinante Coxsackieviren der Gruppe B3 (CVB3), die auf Grund der Abwesenheit des Kapsidproteins VP4 nicht mehr infektiös sind (siehe Zusammenfassung und S. 153, linke Spalte und S. 155, linke Spalte, 1. vollst. Absatz). Ein rekombinantes RNA-Molekül, das ein CVB3-Genom ohne VP1-VP4- und ohne Protease 2A-kodierende Sequenzen aufweist, ist in **D1** jedoch nicht beschrieben.

1.2.2 **D2** (WO98/39426) offenbart attenuierte ("weniger virulente") CVB3 für die Gentherapie, die eine Veränderung in der 5' NTR (nicht-translatierten Region) aufweisen (siehe S. 5, Z. 29-33 und S. 10, Z. 15-18). Sequenzen der Kapsidgene VP1-VP4 oder des Gens für die Protease A werden nicht ausgetauscht oder manipuliert.

1.2.3 **D3** (Zell et al.) offenbart rekombinante Coxsackieviren der Gruppe B3. Gene, welche für Cytokine codieren, wurden in das 5'-Ende des Virusgenoms inseriert. Eine geringere infektiösität des so erhaltenen Virus wird in **D3** nicht erwähnt.

1.2.4 **D4** (Kern, et al.) offenbart inaktivierte, replikationsinkompetente CVB3 als endosomolytisches Agens um die Transfektionseffizienz des DOTAP-vermittelten Gentransfers zu erhöhen.

2 Industrielle Verwertbarkeit (Art. 33(4) PCT)

Ansprüche 1-10, 12, 14-18, 21-23, 25-31 erfüllen die Anforderungen von Art. 33(4) PCT.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10/069382

Applicant's or agent's file reference 5402P176WO HO/sw	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/07768	International filing date (day/month/year) 10 August 2000 (10.08.00)	Priority date (day/month/year) 18 August 1999 (18.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/41		
Applicant EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN UNIVERSITÄTSKLINIKUM		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet.	
<input type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of _____ sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input checked="" type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13 March 2001 (13.03.01)	Date of completion of this report 20 August 2001 (20.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/07768

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-30, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-32, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/3-3/3, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT -

International application No.

PCT/EP 00/07768

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of:

Documents

For the purposes of the present international preliminary examination report (IPER), the documents from the international search report (ISR) of 22 December 2000 are abbreviated as **D1-D4** in the order in which they are cited in the ISR. The ISR was established by this Authority.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/07768

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 13, 19, 20, 24, 32 and In Part Claims 1-12, 14-18, 21-23 and 25-31

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 11
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See Supplemental Sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 13, 19, 20, 24, 32 and In Part Claims 1-12, 14-18, 21-23 and 25-31

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/07768

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

- 1 No international search report was established for the subject matter of Claims 13, 19, 20, 24 and 32. Said claims clearly contravene the requirements of PCT Article 6. The claims do not clearly indicate the essential technical features that are necessary for the definition of the invention (cf. PCT Guidelines, Chapter III-4.4).

Claim 13 (helper construct): None of the sequences to be complemented are indicated.

Claims 19, 20 and therefore Claim 24: None of the sequence sections to be amplified are indicated.

Claim 32: The lacking gene functions (which is meant to lead to a non-infectious virus) are in no way defined ("specific gene function").

Consequently, it was not possible to carry out a meaningful search for the subject matter of said claims. As a result, no international preliminary examination report was established for the subject matter that was not included in the search report (PCT Rule 66.1(e)).

- 2 The International Preliminary Examining Authority is of the same opinion as the Searching Authority. Independent Claim 1 comprises all of the virus genomes of the coxsackie virus of group B (CVB), which are non-infectious. However, only a limited number of such non-infectious viruses has been fully disclosed (PCT Article 5) and supported by the description (PCT Article 6). In order to obtain

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/07768

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

a non-infectious coxsackie virus of group B, according to the present application it is. necessary for the capsid genes VP1-VP4 (Claim 4) and the gene for protease 2A (Claim 5) to be absent (see page 21, lines 25-26 of the description, and Figure 4). Therefore it is not possible to carry out a meaningful search and examination for the entire claimed scope of protection. As a result, the examination was carried out under the assumption that independent Claim 1 contains the technical features of Claim 4 (VP1-VP4) and some of those of Claim 5 (protease 2A) (cf. PCT Article 17(2)(a)(ii)).

- 3 Claim 1 relates to a recombinant RNA molecule that has specific characteristics and is "translatable, at least in part, in a target cell".

However, only RNA molecules that have at least the areas 3B and 3D or 3CD (see page 22, lines 9-12 of the description) are fully disclosed (PCT Article 5) and supported by the description (PCT Article 6). Owing to said expression ("...at least in part..."), Claim 1 is not permissible under PCT Articles 5 and 6.

- 4 Claim 11 relates to subject matter which, in the opinion of this Authority, comes under PCT Rule 67.1(iv) (therapeutic or diagnostic methods for treatment of the human or animal body (*in vivo*)). Consequently, no report is established with respect to the industrial applicability of the subject

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/07768**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

matter of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of the subject of Claim 11 in its present form. Patentability may depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognize the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or the use of such a compound to manufacture a drug for a new medical application.

Consequently, the international preliminary examination report was restricted to the subject matter of Claims 1-12, 14-18, 21-23, 25-31 (all claims only in part).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT-

International application No.

PCT/EP 00/07768

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-12, 14-18, 21-23, 25-31	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-12, 14-18, 21-23, 25-31	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10, 12, 14-18, 21-23, 25-31	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1 **Novelty and inventive step (PCT Article 33(2) and (3))**

1.1 The subject matter of Claims 1-12, 14-18, 21-23 and 25-31 meets the requirements of PCT Article 33(2) and (3).

1.2 None of the documents cited in the search report describes or renders obvious an RNA molecule that has a non-infectious virus genome from the coxsackie virus of group B and at least one foreign gene, the sequences of the capsid proteins VP1-VP4 and the protease 2A being exchanged or modified in the virus genome in such a manner that there is no cytotoxicity for the target cell.

1.2.1 Document **D1** (Kramer, B et al.) discloses recombinant coxsackie viruses of group B3 (CVB3) that are no longer infectious owing to the absence of the capsid protein VP4 (see abstract and page 153, left-hand column and page 155, left-hand column, first full paragraph). However, **D1** does not describe a recombinant RNA molecule that has a CVB3 genome without sequences that code for VP1-VP4 or protease

2A.

1.2.2 Document **D2** (WO-98/39426 discloses attenuated ("less virulent") CVB3s for gene therapy that have a modification in the 5'NTR (non-translated region) (see page 5, lines 29-33 and page 10, lines 15-18). Sequences of the capsid genes VP1-VP4 or of the gene for the protease A are neither exchanged nor manipulated.

1.2.3 Document **D3** (Zell et al.) discloses recombinant coxsackie viruses of the group B3. Genes that code for cytokines were inserted into the 5'end of the virus genome. **D3** does not mention reduced infectiousness of the virus obtained in such a manner.

1.2.4 Document **D4** (Kern et al.) discloses inactivated replication-incompetent CVB3 as an endosomolytic agent for enhancing the transfection efficiency of the DOTAP-mediated gene transfer.

2 **Industrial applicability (PCT Article 33(4))**

Claims 1-10, 12, 14-18, 21-23, 25-31 meet the requirements of PCT Article 33(4).